



Attitude, Skills, and Knowledge
in Oncology Biosimilars

REGULACIÓN SOBRE BIOSIMILARES EN LA UNIÓN EUROPEA

En este documento se resumen las directrices regulatorias sobre medicamentos biosimilares en la Unión Europea (UE) y en el Espacio Económico Europeo (EEE). Pretende ser un resumen conciso de las directrices esenciales para el uso de biosimilares en toda la UE y el EEE, disponible para que pueda descargarlo y compartirlo con su equipo multidisciplinar. Forma parte de un programa de formación que proporciona material para Canadá, la UE, Japón y Reino Unido. Puede encontrar más información y recursos adicionales en: <https://ask-biosimilars.com/>.

1 Introducción

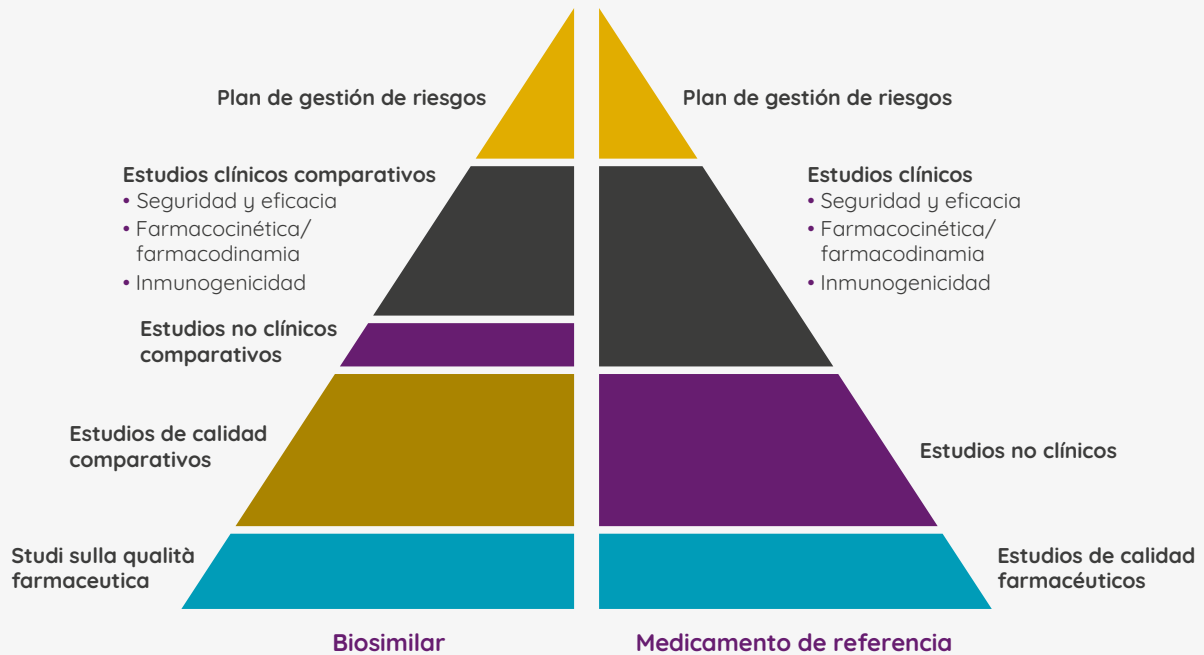
Regulado por: *European Medicines Agency* (EMA, Agencia Europea del Medicamento)

Definición de biosimilar: Medicamento biológico, muy similar a otro medicamento biológico previamente aprobado en la UE y el EEE, cuyos derechos de exclusividad de comercialización han caducado.

Proceso de aprobación: Demostración de la similitud con respecto al medicamento de referencia en términos de características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia.¹

La estrategia tradicional utilizada con los medicamentos genéricos no es suficiente para la aprobación de biosimilares. La aprobación de un biosimilar se basa en un programa de comparabilidad integral diseñado para generar evidencias de similitud con un producto de referencia. Los requisitos de datos para la aprobación de un biosimilar se basan en el conocimiento existente del producto biológico de referencia. Si el producto de referencia no es propiedad de la compañía que está desarrollando el biosimilar, se utilizan los datos previos de la bibliografía publicada. En general, no se espera que se repita el programa completo de desarrollo clínico.

Comparación de los requisitos de datos para la aprobación de un biosimilar frente al medicamento de referencia



Comparación de los requisitos de datos: adaptado a partir de EMA 2019.²

Requisitos del producto de referencia: Debe utilizarse el mismo producto de referencia durante todo el proceso y debe ser un medicamento autorizado en la UE o el EEE. Los productos de referencia no autorizados en la UE o el EEE pueden utilizarse, aunque con precaución, siempre y cuando hayan sido autorizados por una autoridad reguladora con estándares científicos y reguladores similares a los de la EMA y tengan una formulación similar.

2 Comparabilidad

Principio de orientación: Demostración de la comparabilidad con respecto al producto de referencia en términos de características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia.

El alcance de los datos requeridos para demostrar la biosimilitud depende de la naturaleza y complejidad del producto de referencia. Entre los factores que hay que tener en cuenta se incluyen el mecanismo de acción del principio activo, mecanismos patogénicos implicados en una o muchas de las indicaciones relevantes, inmunogenicidad y disponibilidad de biomarcadores adecuados. El perfil de seguridad del producto de referencia también orientará el diseño de los estudios.³

Estrategia recomendada por la EMA: La EMA ha publicado directrices independientes según la naturaleza de la molécula.⁴ La comparabilidad se evaluó considerando tres aspectos.

1. Calidad: analítica y funcional
2. No clínica: farmacotoxicológica
3. Clínica: farmacocinética, farmacodinámica, eficacia, seguridad (incluida la inmunogenicidad) y farmacovigilancia (gestión del riesgo).



Perfil de calidad de los biosimilares: Debe comprobarse la similitud fisicoquímica y biológica entre el producto de referencia y el biosimilar. Evaluación de:²

- propiedades estructurales y otras propiedades fisicoquímicas
- pureza (es necesario controlar trazas de residuos en el proceso de fabricación y estos no deben exceder los niveles aceptables)
- actividad biológica
- excipientes y materiales de partida
- concentración y formulación
- control del proceso de fabricación (para garantizar que el principio activo y el producto acabado cumplen los intervalos aceptados para las especificaciones técnicas)
- estabilidad del principio activo y producto acabado durante la vida útil en el almacenamiento definido.

Estudios no clínicos: Se recomienda una estrategia gradual. Los estudios deberían:

- demostrar que las diferencias observadas en los atributos de calidad no son clínicamente significativas.
- comparar la relación entre concentración y actividad/unión del biosimilar y el medicamento de referencia.

Las proteínas obtenidas mediante biotecnología pueden mediar en los efectos *in vivo* que no se hayan podido aclarar o resolver por completo mediante estudios *in vitro*. Los estudios *in vivo* pueden utilizarse para comparar la farmacocinética, farmacodinámica, seguridad o inmunogenicidad del biosimilar con el producto de referencia si durante los estudios *in vitro* surge algún problema, como por ejemplo, una glucosilación no suficientemente caracterizada.

2.1 Ensayo farmacocinético confirmatorio

Los estudios farmacocinéticos son una parte esencial del ejercicio de comparabilidad clínica.

Objetivo: Excluir cualquier diferencia farmacocinética relevante que pudiera indicar presencia de diferencias estructurales y/o funcionales que puedan afectar a la eficacia, seguridad o inmunogenicidad del producto.

Diseño: Es importante utilizar un tamaño de muestra adecuado para garantizar que el análisis estadístico proporciona resultados significativos.

Se prefiere un diseño cruzado: más sensible para detectar diferencias.

- Puede que sea necesario un diseño con grupo paralelo para sustancias con una semivida larga y alto riesgo de inmunogenicidad.

Estudios en voluntarios sanos

- Se prefieren estudios cruzados de dosis única para caracterizar por completo la farmacocinética, incluida la fase de eliminación tardía.

Se determinará el desarrollo de anticuerpos antifármaco utilizando tiempos de muestreo adecuados.

Resultados: Los parámetros farmacocinéticos clave definidos en el diseño del estudio pueden ser similares a los de los estudios de bioequivalencia convencionales.

- Interpretación de los resultados más estricta que en los estudios de bioequivalencia genéricos convencionales.

Marcadores farmacodinámicos:

- Seleccionados basándose en la relevancia con respecto al resultado clínico.
- Añadidos a los estudios farmacocinéticos siempre que sea posible.

En determinadas circunstancias, pueden bastar estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos comparativos para demostrar la comparabilidad clínica entre el biosimilar y el producto de referencia.

1. El marcador de farmacocinética es un marcador de eficacia indirecto aceptado y puede estar relacionado con el resultado del paciente.
2. El marcador de farmacocinética es importante para la acción farmacológica del principio activo y se ha comprobado que existe una clara relación entre dosis y respuesta o concentración y respuesta.
3. En casos excepcionales, cuando los análisis fisicoquímicos, estructurales y biológicos *in vitro* y los estudios farmacocinéticos en humanos con una combinación de marcadores farmacocinéticos que reflejen la acción farmacológica y la concentración del principio activo proporcionen una evidencia sólida de la comparabilidad del biosimilar.

2.2 Ensayos clínicos de eficacia

Requisitos: Demostrar una equivalencia clínica comparable entre el biosimilar y el producto de referencia.

- Al menos un ensayo clínico aleatorizado, comparativo, doble ciego, con grupo paralelo y una potencia adecuada.
 - Criterios de valoración de la eficacia adecuados en una población representativa de las indicaciones terapéuticas del producto de referencia aprobadas.
- Durante la aprobación se pretende aprovechar el conocimiento existente del producto de referencia obtenido durante su uso clínico.
 - No es necesario repetir el programa de desarrollo clínico del medicamento de referencia.
 - Las directrices específicas del producto determinan el alcance de los requisitos de datos.
- Los márgenes de equivalencia se establecen para la indicación específica y dependen de los criterios de valoración.
 - Debería representar la mayor diferencia en la eficacia que no sería relevante en la práctica clínica.

2.3 Seguridad

Requisitos: Se recogen datos durante todos los estudios clínicos y no clínicos. Puesto que el proceso de fabricación del biosimilar será diferente al del producto de referencia, resulta especialmente importante Recoger cualquier posible preocupación sobre la seguridad que pueda producirse, especialmente aquellas relacionadas con las reacciones debidas a la infusión y la inmunogenicidad.

Inmunogenicidad: Debe investigarse la posibilidad de inmunogenicidad de forma comparativa mediante un ensayo analítico (*in vitro* o *in vivo*) sobre el desarrollo de anticuerpos frente al biosimilar y la molécula de referencia para garantizar la respuesta inmunitaria frente a ambas moléculas.

Durante la evaluación de los anticuerpos antifármaco, es importante tener en cuenta:

- duración
- incidencia
- actividad (p. ej., reactividad cruzada, epitopos diana y actividad neutralizante).

Interpretación en relación al posible efecto sobre la eficacia clínica y los parámetros de seguridad. Los análisis deberán mostrar que las respuestas inmunitarias no alteran la eficacia del biosimilar.

El potencial de inmunogenicidad puede aumentar o disminuir con el biosimilar en comparación con el producto de referencia, y se recomienda especificar previamente un análisis de subgrupo exploratorio adicional de la eficacia y la seguridad en aquellos pacientes que no desarrollan una respuesta de anticuerpos antifármaco durante el ensayo clínico.

2.4 Farmacovigilancia

Los estudios clínicos previos a la autorización son limitados

- Normalmente insuficientes para identificar efectos adversos raros.
- p. ej., inmunogenicidad

También se exige a los fabricantes que establezcan un sistema de farmacovigilancia y un plan de gestión de riesgos

- El plan de gestión de riesgos para un biosimilar debe reflejar el del producto de referencia en términos de:
 - problemas de seguridad
 - actividades de farmacovigilancia adicionales
 - minimización del riesgo adicional
- El plan de gestión de riesgos también debe incluir cualquier nueva preocupación sobre la seguridad detectada para el candidato a biosimilar, ya que es poco probable que se deba al principio activo, sino, más bien, a factores como el excipiente o el envasado

El plan de gestión de riesgos debe tener en cuenta los riesgos identificados y posiblemente asociados con el uso del producto de referencia, en el que se describirá cómo deben vigilarse estos problemas durante el seguimiento post comercialización, incluida la supervisión de la inmunogenicidad. En el programa de gestión de riesgos del biosimilar se incluirán actividades de minimización del riesgo ya disponibles para el producto de referencia.

El plan de gestión de riesgos deberá estar bien organizado y permitir el acceso total a los datos.

Trazabilidad: Se tomarán las medidas adecuadas que permitan la identificación de un producto específico que sea objeto de un informe de sospecha de reacción adversa (p. ej., nombre comercial y número de lote).

2.5 Extrapolación de una indicación terapéutica a otra

Cuando se demuestra la biosimilitud para una indicación, puede ser aceptable la extrapolación a otras indicaciones del producto de referencia. Si bien la extrapolación de indicaciones fue un área en la que, inicialmente, hubo dudas sobre la implementación a gran escala de biosimilares en los formularios hospitalarios, ahora cuenta con una aceptación más amplia.

Se podrá considerar la extrapolación a la vista de la totalidad de los datos, es decir, datos de calidad, no clínicos y clínicos. Esta extrapolación será posible, si se ha demostrado la comparabilidad del biosimilar mediante análisis fisicoquímicos y estructurales así como pruebas funcionales in vitro complementadas con los datos clínicos (datos de eficacia y seguridad o FC/FD) en una indicación terapéutica.⁵

No obstante, son necesarios datos adicionales en determinadas situaciones.

- El principio activo del producto de referencia interacciona con receptores que pueden tener un efecto diferente en indicaciones terapéuticas no probadas.

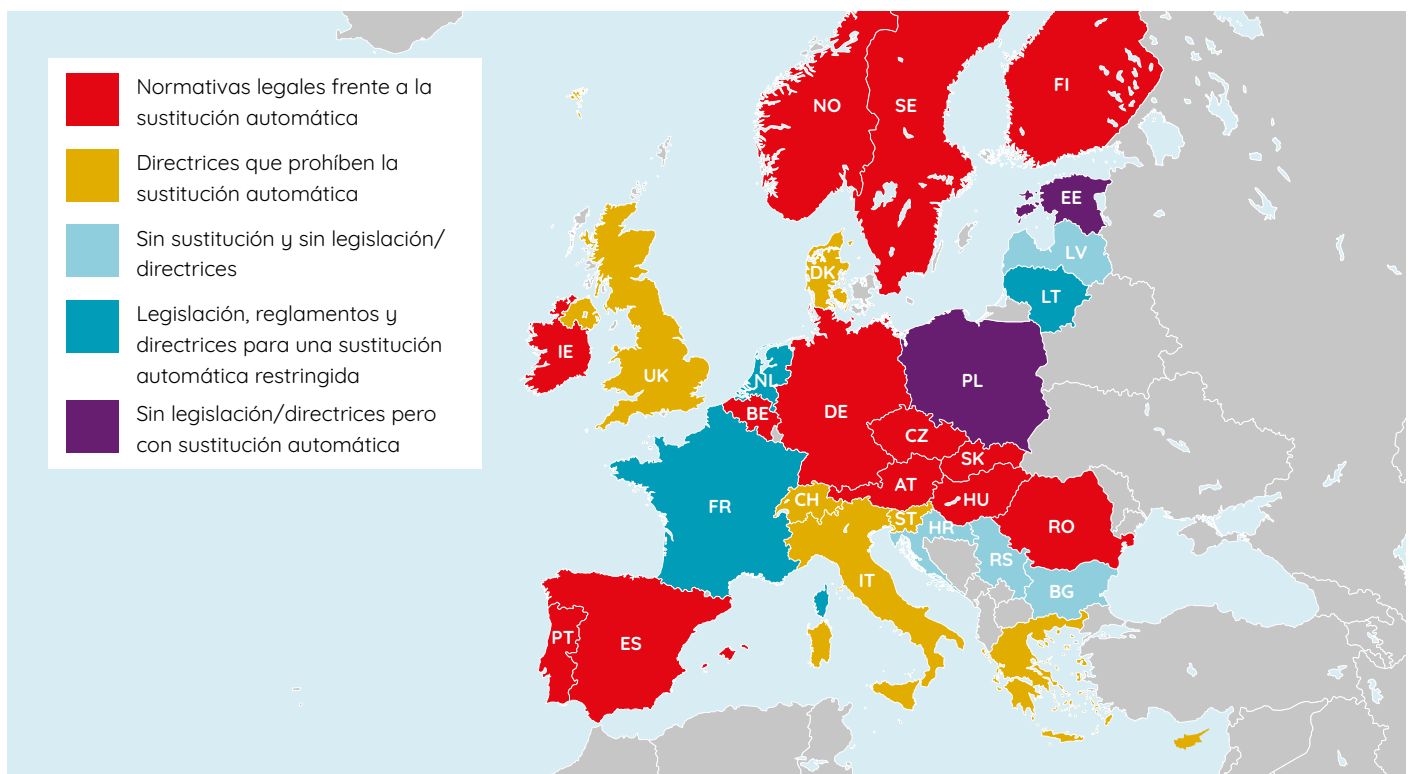
- El principio activo tiene más de un centro activo, lo que puede provocar un efecto diferente en indicaciones terapéuticas distintas.

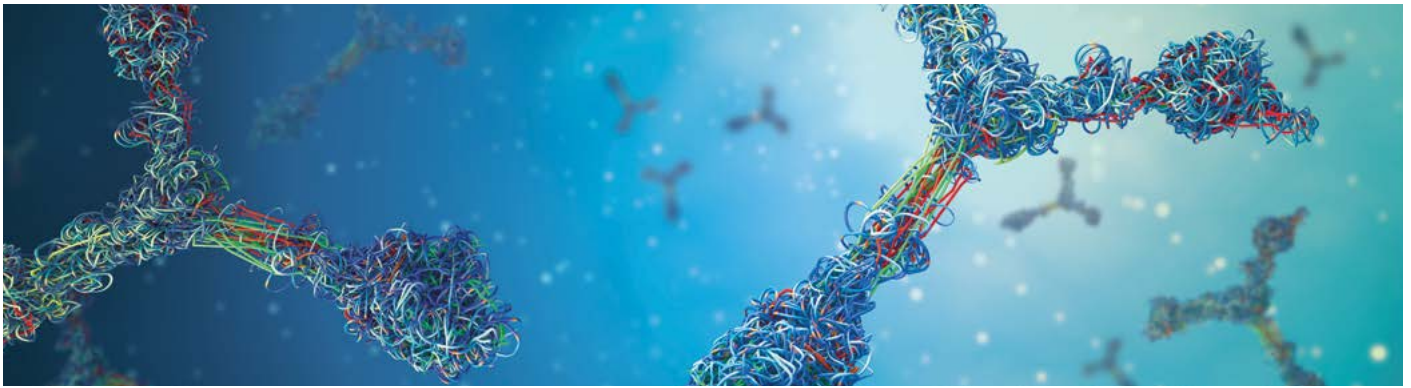
La indicación terapéutica estudiada no es relevante para las demás en términos de eficacia o seguridad.

3 Intercambiabilidad

Las regulaciones relacionadas con la intercambiabilidad de biosimilares y productos biológicos varían según la región.

- Las decisiones sobre intercambiabilidad se toman a nivel nacional dentro de la UE y el EEE; los procesos pueden variar entre los distintos países.
 - Esto genera una falta de uniformidad dentro de Europa en términos de que el mismo fármaco se administre a pacientes similares bajo diferentes normativas.
- La mayoría de los estados miembros no permiten una sustitución automática.
 - Muchos estados han introducido normativas para evitar esta sustitución automática.
 - En algunos casos se permite una sustitución limitada. P. ej., en Alemania, las regulaciones varían entre la atención ambulatoria y hospitalaria.
 - **Es importante tener en cuenta las políticas nacionales.**





4 Fabricación

Los fabricantes de biosimilares generalmente no tienen acceso a toda la información que permita una réplica precisa de los productos de referencia

- Los nuevos procesos de fabricación pueden introducir variaciones no presentes en el producto de referencia:
 - modificaciones moleculares (p. ej., glucosilación)
 - sustancias relacionadas con el producto (p. ej., isoformas)
 - impurezas
- El efecto de estas variaciones no debería afectar significativamente a la calidad, eficacia o seguridad

Las diferencias con respecto al producto de referencia pueden tener consecuencias no deseadas (p. ej., glucosilación atípica) que afecten a la estructura de la molécula

- Diferencias en el sistema de expresión
- Diferentes excipientes utilizados para la estabilidad
- Cambios en los envases utilizados para su almacenamiento

Regulaciones de referencia: Directrices de calidad del *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH, Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano) y el *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP, Comité de Productos Farmacéuticos de Uso Humano).^{5,6}

Evaluación de la comparabilidad durante la fabricación: Debe demostrarse que las variaciones (p. ej., en los excipientes o el perfil de pureza) durante el desarrollo no plantean ningún problema ni afectan a la calidad, la seguridad o la eficacia en comparación con el producto de referencia. Cualquier diferencia observada debe justificarse con respecto a su posible efecto sobre la seguridad y la eficacia. Se espera que las secuencias de aminoácidos sean las mismas, aparte de las modificaciones postraslacionales justificadas.

Deberían reducirse las diferencias que tengan un posible efecto y establecerse límites de estabilidad para los atributos de calidad críticos (es decir, propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas clave que garantizan la calidad del producto) para evitar variaciones con el tiempo.

Variaciones en el proceso de fabricación: Las variaciones durante el desarrollo requieren una evaluación de la comparabilidad.⁷ Si se produce una variación en la fabricación después de los ensayos de comparabilidad o de la aprobación, generalmente se requiere un ejercicio de comparabilidad más exhaustivo, que incluya la repetición y validación de algunos o de todos los estudios. Si este ejercicio de comparabilidad no descarta un efecto significativo sobre los atributos no clínicos y sobre el perfil de eficacia y seguridad del fármaco, es posible que tengan que realizarse estudios clínicos adicionales.⁸

Los fabricantes, a menudo implementan variaciones en los procesos de fabricación de los productos, por ejemplo, para aumentar la escala de producción o mejorar la estabilidad del producto. Tras la aprobación de un producto biológico, las variaciones realizadas en el proceso de fabricación generalmente tienen que demostrar que los cambios no afectan negativamente a la seguridad y a la eficacia del producto biológico.

Posología (dosis y frecuencia de administración) y vía de administración

- Debe ser la misma que la del producto de referencia.
 - Las desviaciones en la concentración, forma farmacéutica, formulación, excipientes o presentación son posibles si se proporciona la justificación y los datos pertinentes. En la práctica esto es complicado y poco frecuente.

Referencias

1. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf [Accessed February 2022].
2. European Medicines Agency, European Commission. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf [Accessed February 2022].
3. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf [Accessed February 2022].
4. Committee for Medicinal Products for Human Use. Product-specific biosimilar guidelines. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar#-product-specific-biosimilar-guidelines-section> [Accessed February 2022].
5. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Quality Guidelines. Available at: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> [Accessed February 2022].
6. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). 2014. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf [Accessed February 2022].
7. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process Q5E. Available at: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf> [Accessed February 2022].
8. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. Non-clinical and clinical issues. 2007. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-comparability-biotechnology-derived-medicinal-products-after-change-manufacturing-process_en.pdf [Accessed February 2022].

